Osaka University Knowledge Archive

Title	Long-term neuroprotective effects of carbon dioxide on neonatal rat hypoxic-ischemic brain injury : An experimental study of skilled motor tasks
Author(s)	上月, 雅友
Citation	大阪大学, 2007, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/48936
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

Osaka University

【38】

氏　　名	上　月　雅　友（こう づき まさ とも）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学　位　記　番　号	第　２１４８８　号
学位授与年月日	平成 19 年６月 20 日
学位授与の要件	学位規則第４条第２項該当
学　位　論　文　名	Long-term neuroprotective effects of carbon dioxide on neonatal rat hypoxic-ischemic brain injury : An experimental study of skilled motor tasks （新生仔ラット低酸素/虚血性脳障害に対する二酸化炭素の長期的な神経保護効果：熟練作業についての実験研究）
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　木村　　正 （副査） 教　授　大薗　恵一　　教　授　狩野　方伸

論　文　内　容　の　要　旨

〔　目　　的　〕

周産期新生児低酸素性虚血性脳障害において、低酸素/虚血時における二酸化炭素（CO_2）投与が長期的な神経学的予後改善につながる可能性につき、新生仔ラット低酸素/虚血性脳障害実験モデルを用いて調べる。

〔　方法ならびに成績　〕

脳成熟度がヒト正期産児に相当する生後７日目ラット新生仔を用い、Levine モデルに準じ低酸素性虚血性（hypoxia-ischemia：H-I）脳障害モデルを作成した。このモデルでは片側総頚動脈の結紮後低酸素負荷を加えると同側脳半球が組織的に障害される。今回、左総頚動脈を結紮し、１時間後より 30 分間８％酸素（O2）下に置いた群（コントロール群；H-I group；n＝10）と８％ O2＋6% CO2 下に置いた群（study goup；H-I＋CO2 group；n＝10）を作成した。３カ月後、stair case test を用いて右前肢の運動機能（grasping task）を比較したところ H-I＋CO2 group では H-I group に較べて有意に患側前肢の運動機能が保護されていた。また、各ラットの脳を摘出し、左右の重量比（左脳/右脳）を求めたところ、H-I group；0.81±0.04、H-I＋CO2 group；0.92±0.03 と有意差を認め、また各ラットにおけるこの重量比は Staircase test スコアとの間に r＝0.696 の相関を認めた。次に左総頚動脈を結紮したラットを用いて脳血流量の変化をレーザードップラーフローメトリーを用いて計測した（n＝10）。測定プローブを頭皮部分切開した左脳半球に近接した状態で、吸入ガスを room air、８％ O2、８％ O2＋６％ CO2 の順に変化させ血流の変化を観察した。８％ O2 吸入により脳血流量は約 40%低減したが、次いで８％ O2＋６％ CO2 に変えることで room air と同レベルまで回復した。

〔　総　　括　〕

本研究の目的は、新生仔ラット低酸素/虚血性脳障害実験モデルを用い H-I の状態にある時に CO2 を投与することで H-I 脳障害に対し長期的な神経保護効果が得られるかどうかを確認することであった。これまで H-I 下に軽度 CO2 を投与することで未熟ラット脳に対し長期的な神経保護効果が得られることが組織学的に明らかにされている。本研

究においてはstaircase test を用い、組織学的のみならず、長期神経機能的にも同様の保護効果が得られることを示した。

Staircase test は platform 上に置かれたラットが、近接する staircase 上の餌を前肢を伸ばして把持し口に運ぶという複雑で精確な運動神経作用を必要とする。この test は、新生仔脳における H-I 後の行動評価指標であり、その低下は脳障害度、特に本研究で使用した H-I モデルで障害が引き起こされ易い運動野や背側線条体の障害度を反映することが知られている。今回、H-I＋CO2 group では患側前肢の運動機能が H-I group と比較して有意差をもって保護され、Staircase test の score と摘出脳における左右の重量比（左脳/右脳）で示される組織的な障害度との間に相関関係が認められた。

レーザードップラーフローメトリーで計測した脳血流量の変化については、H-I 下で低下した状態で CO2 を投与すると回復することが示された。CO2 による脳神経保護の作用機序としては、１つにこの血流量の増加が考えられる。その他、文献的には CO2 血中濃度増加による組織酸素濃度の増加（Bohr effect）、乳酸産生抑制による心機能および血流量の維持、エネルギー代謝の低減による高エネルギー燐酸化合物の保持、供給の維持などが考えられ、これらの組み合わせによる効果が長期的な神経保護に寄与していると思われる。

周産期の胎児および新生児に関して本実験で扱った H-I 脳障害予防対策が必要とされている。動物実験および人で、母体への CO2 投与が胎児の脳血流量を増加させたという報告がみられる。現在、胎児ジストレスに対し酸素投与が治療として行われているが、本実験結果より CO2 の有用性の可能性が示唆された。また、新生児の人工呼吸器管理に関して、低炭酸血症と脳室周囲白質軟化症および小児麻痺との関連を指摘する報告もあり、今後 CO2 の応用について更なる研究が期待される。

論文審査の結果の要旨

本研究の目的は、新生仔ラット低酸素/虚血性（H-I）脳障害実験モデルを用い H-I の状態にある時に CO2 を投与することで H-I 脳障害に対し長期的な神経保護効果が得られるかを確認することであった。これまで H-I 下に CO2 を投与することで未熟ラット脳に対し長期的な神経保護効果が得られることが組織学的に明らかにされている。本研究においてはStaircase test を用い、組織学的のみならず、神経機能的にも長期にわたる同様の保護効果が得られることを示した。また、レーザードップラーフローメトリーで脳血流量を計測し、H-I 下に脳血流が低下した状態で CO2 を投与すると通常の状態まで回復することが連続的な計測で示された。

周産期の胎児および新生児の低酸素/虚血性脳障害の治療に関して、動物モデルで CO2 の有用性を示したことは学位に値するものと認める。